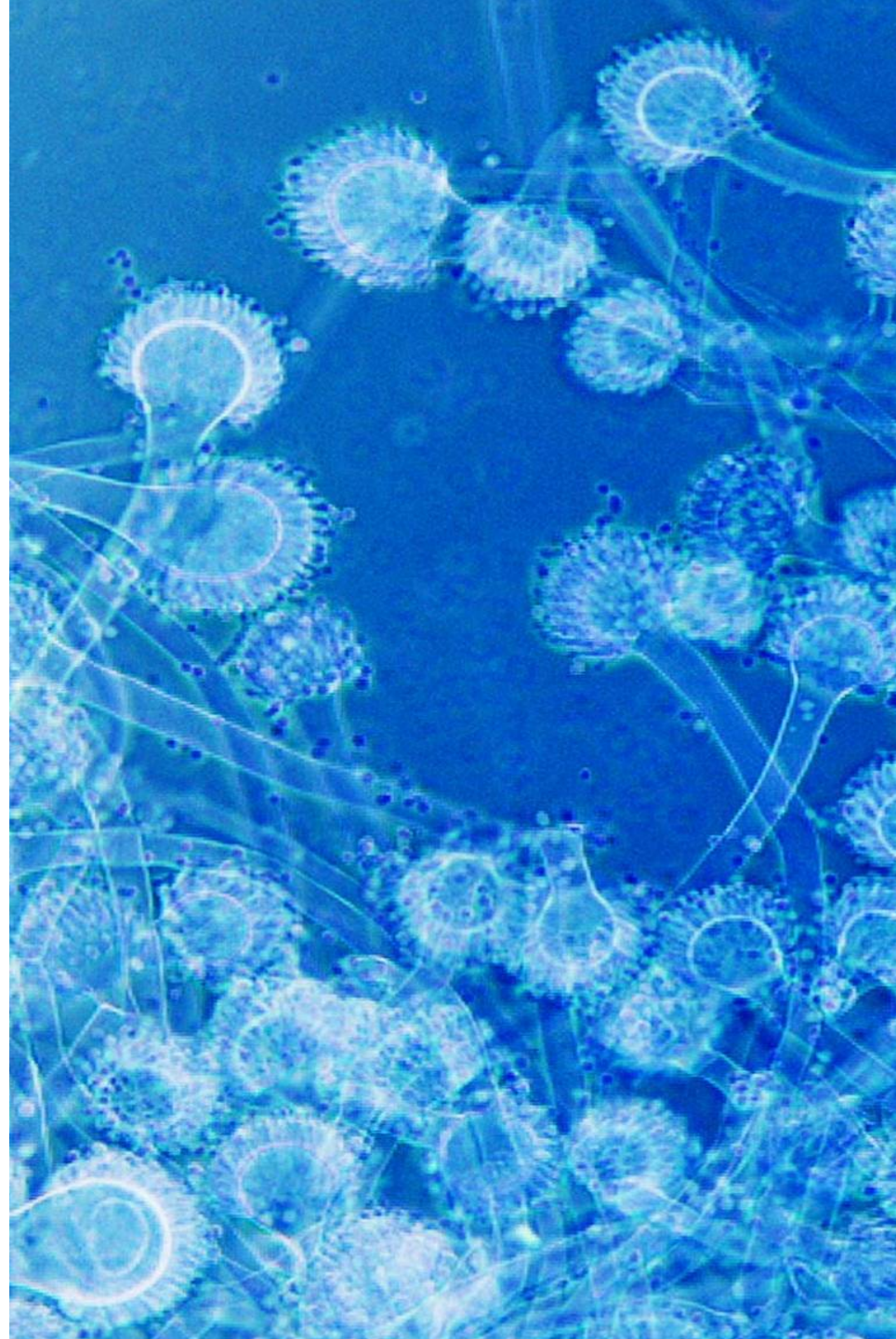


Н.Климко

кафедра клинической микологии
Северо-западный
государственный медицинский
университет им.И.И.Мечникова

**Микозы в
трансплантологии:
стандартные
подходы или
индивидуализация
терапии?**





Global Action *Fund* for *Fungal Infections*
(*GAFFI*)

Leading *International Fungal Education*
(*LIFE*)



www.GAFFI.org
www.life-worldwide.org

Микозы – глобальная проблема

- более 300 миллионов пациентов с тяжелыми или хроническими микозами
- у 25 миллионов больных микозами – угроза смерти или инвалидности



LEADING
INTERNATIONAL
FUNGAL
EDUCATION

Микозы – глобальная летальность

МИКОЗЫ	ТВ (2012)	малярия (2010)
1 350 000	1 420 000	1 240 000



Российское респираторное общество (РРО)

Общероссийская общественная организация

Российская ассоциация специалистов

Макрорегиональная ассоциация по

хирургическим

Федерация анестезиологов и реаниматологов

Альянс клинических химиотерапевтов

Российское общество

Российское общество хирургов

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Федерация анестезиологов

Альянс клинических химиотерапевтов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ» (ФАР)

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ

И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Российское Общество Хирургов

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКРОБНЫХ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010

Национальное гематологическое общество
Национальное общество детских гематологов и онкологов
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010

Инвазивные микозы в трансплантологии рекомендации

*American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S180–S191
Wiley Periodicals Inc.*

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients

*American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S173–S179
Wiley Periodicals Inc.*

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

***Candida* in Solid Organ Transplant Recipients**

*American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S192–S198
Wiley Periodicals Inc.*

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

Cryptococcosis in Solid Organ Transplant Recipients

*American Journal of Transplantation
Wiley Periodicals Inc.*

© Copyright 2012 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

Donor-Derived Fungal Infections in Organ Transplant Recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice[†]

Transplantation Proceedings, 43, 2463–2471 (2011)

Italian Guidelines for Diagnosis, Prevention, and Treatment of Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients

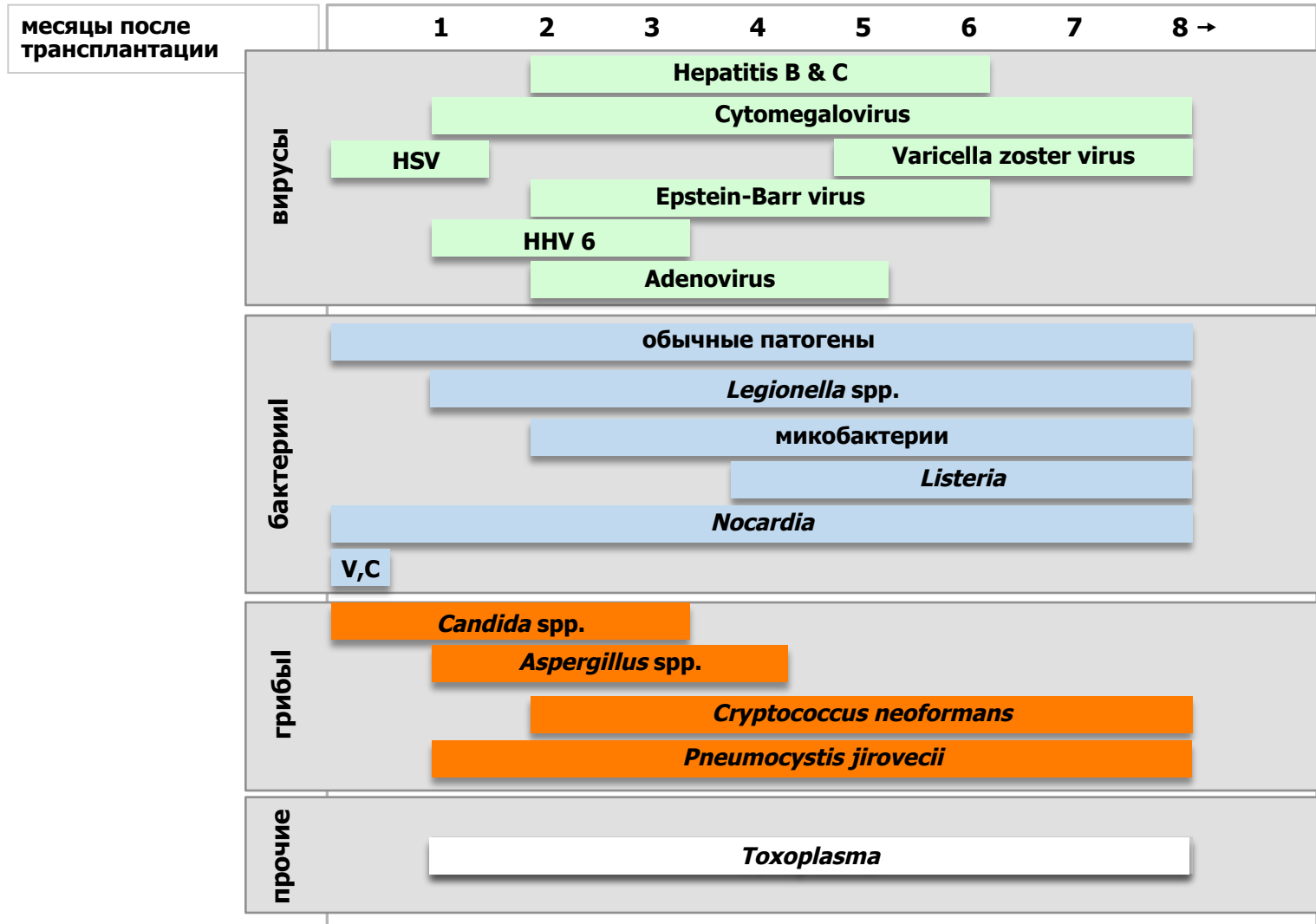
Рекомендации ESCMID

критерии

сила рекомендаций		качество доказательств	
A	однозначно рекомендовано	I	≥ 1-го рандомизированного клинического исследования (КИ)
B	умеренно рекомендовано	II*	прочие КИ с хорошим дизайном*
C	применение возможно	III	мнения экспертов
D	не рекомендовано		* дальнейшая классификация: r, t, h, u, a

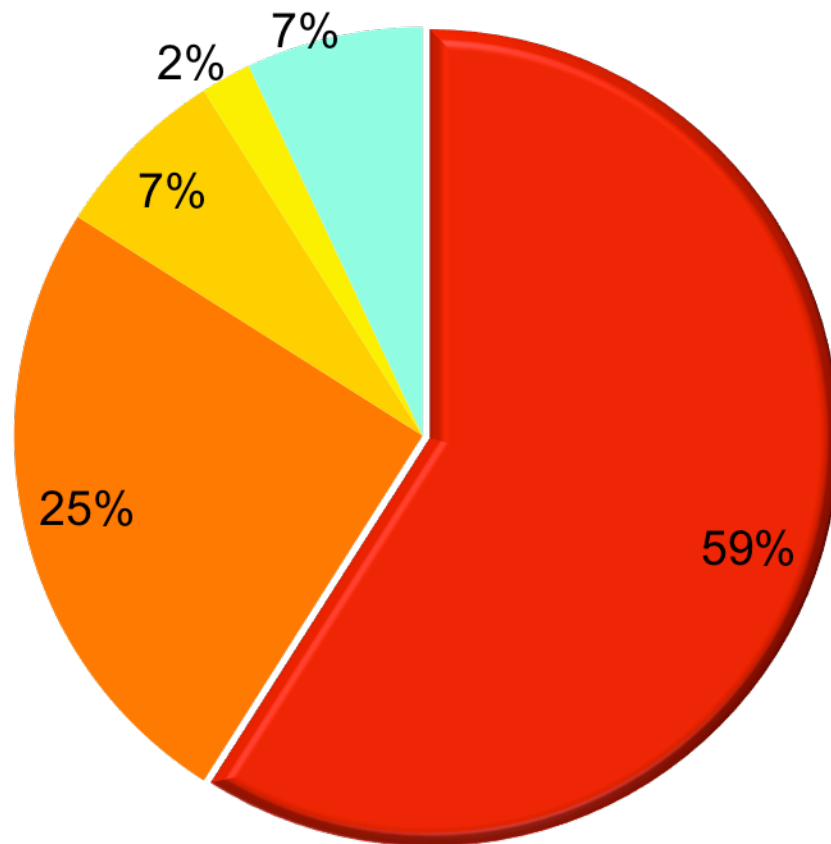
r	мета-анализ или систематические обзоры РКИ
t	перенос результатов из различных когорт больных или пациентов со сходной иммунологической ситуацией
h	исторический контроль
u	неконтролируемые исследования
a	опубликованные тезисы, а не статьи

Трансплантация органов инфекционные осложнения



V, C: VRE и *Clostridium difficile*

Трансплантация органов инвазивные микозы / этиология / PATH



■ *Candida* ■ *Aspergillus* ■ *Cryptococcus* ■ мукормицеты ■ прочие

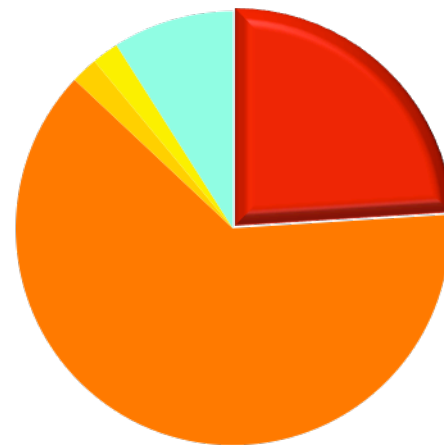
Трансплантация органов

инвазивные микозы / этиология, частота

■ печень
• 5-42%



■ легкие
• 6-35%



■ сердце
• 4-20%



■ почка
• 1-14%

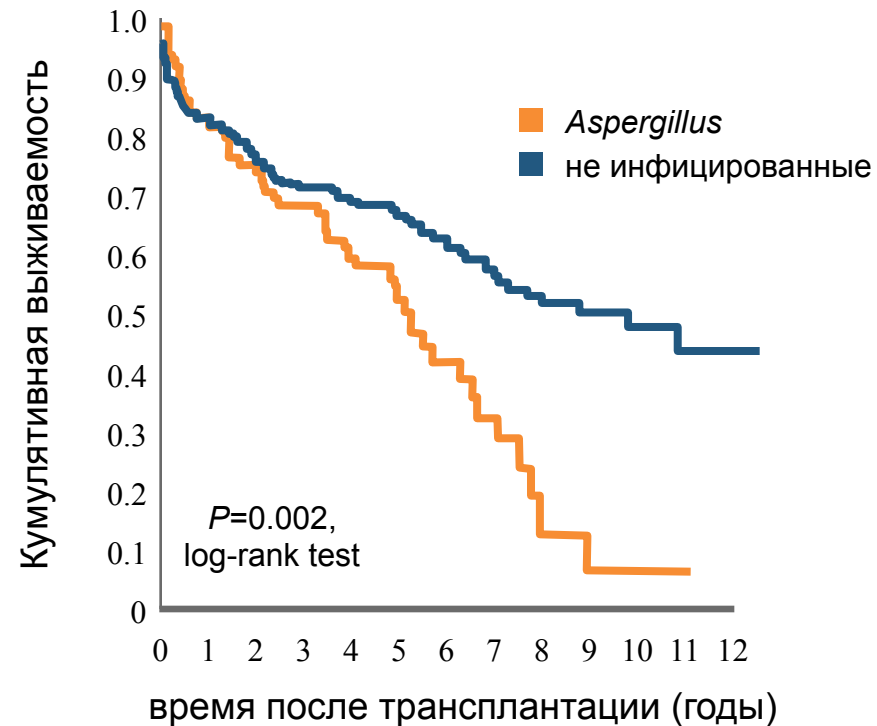


■ *Candida* ■ *Aspergillus* ■ *Cryptococcus* ■ мукормицеты ■ прочие

Трансплантация легких *Aspergillus* spp. / выживаемость

- 362 пациентов после трансплантации легких
- 31% (105/335) пациентов - *Aspergillus* spp.
 - 6% инвазивный аспергиллез
 - 25% колонизация легких
- влияние на выживаемость больных
 - инвазивный аспергиллез – выживаемость в течение 2-х лет – 42% ($P < 0.05$)
 - колонизация легких – снижение выживаемости в течение 5 лет ($P < 0.05$)

Анализ выживаемости по Kaplan-Meier



Трансплантация легких

Aspergillus spp. / летальность, функция трансплантата

- 780 пациентов после трансплантации легких
- колонизация легких *Aspergillus* spp. повышает риск:
 - летальности ($P=0.03$)
 - бронхоолита ($P=0.002$)

	HR (95% CI)	P
риск летальности		
колонизация <i>Aspergillus</i> spp.	1.30 (1.03-1.64)	0.03
риск облитерирующего бронхоолита		
колонизация <i>Aspergillus</i> spp.	1.44 (1.14-1.82)	0.002

Факторы риска инвазивных микозов трансплантация печени

кандидоз	аспергиллез	мукормикоз
<ul style="list-style-type: none">повторная трансплантацияповторная или длительная операцияхоледохоюностомияколонизация <i>Candida</i>множественные гемотрансфузии	<ul style="list-style-type: none">повторная трансплантацияострая печеночная недостаточность перед трансплантациейпочечная недостаточность, гемодиализповторная операциямоноклональные антитела	<ul style="list-style-type: none">почечная недостаточностьотторжение трансплантата и ↑ иммуносупрессиистероидынейтропениянеконтролируемый СДперегрузка железом

Факторы риска инвазивных микозов

трансплантация легких

аспергиллез

- колонизация *Aspergillus* до или после трансплантации
- трансплантация одного легкого
- ранняя ишемия дыхательных путей
- несостоятельность анастомоза
- отторжение трансплантата и ↑ иммуносупрессии
- CMV инфекция
- IgG < 4 г/л

кандидоз

- длительное применение антибиотиков широкого спектра
- длительная катетеризация ЦВ
- почечная недостаточность, гемодиализ

Трансплантация печени

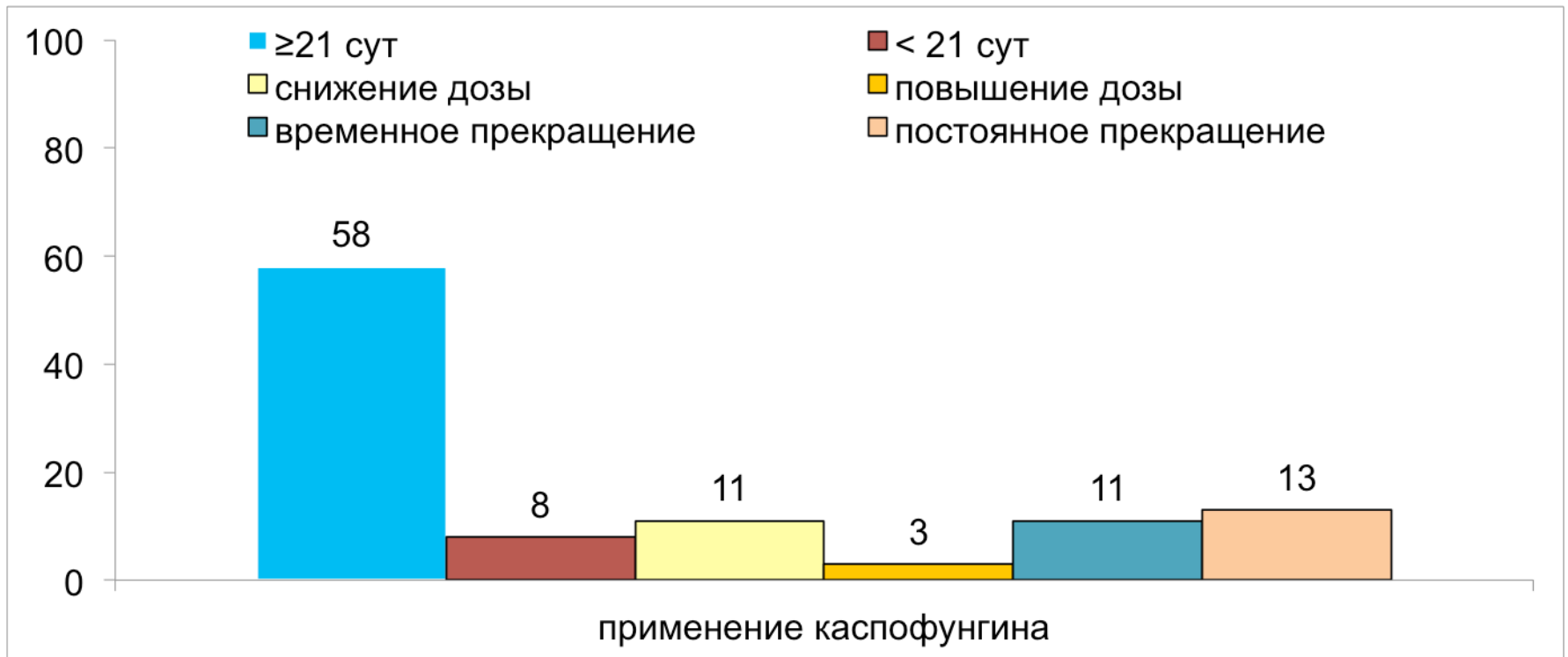
антифунгальная профилактика / мета-анализ

- 6 рандомизированных клинических исследований, n=698
- флуконазол vs плацебо (2), флуконазол vs несистемные антимикотики (1), итраконазол vs плацебо (1), АмВ vs плацебо (1), АмВ→итраконазол vs флуконазол→итраконазол vs плацебо (1)
- снижение частоты инвазивного кандидоза (RR=0,33), NNT=12
- снижение атрибутивной летальности (RR=0,30)
- нет снижения общей летальности (RR=1,06)
- нет снижения частоты эмпирического применения противогрибковых ЛС (RR=0,80)
- нет снижения частоты инвазивного аспергиллеза
- селекция *Candida glabrata*, *C.krusei* и пр.

Трансплантация печени

профилактика у больных с факторами риска / каспофунгин

- проспективное открытое многоцентровое исследование
- продолжительность профилактики: 21 день (от 5 до 54)
- эффективность профилактики – 89%
- не было связанных с микозом летальных исходов



Трансплантация печени

антифунгальная профилактика ФАР / РАСХИ / МАКМАХ

Показания к проведению профилактики

Наличие двух и более указанных факторов риска у реципиентов трансплантатов печени:

- повторная трансплантация печени
- уровень креатинина более 2,0 мг%
- холедохоюеностомия
- применение более 40 единиц компонентов крови во время операции
- выявление поверхностной колонизации *Candida* spp. в течение двух дней до и трех дней после операции

Выбор противогрибкового препарата

- флуконазол в/в или п/о 400 мг/сут (**A**)
- каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут в/в (**B**)
- в течение 4-6 недель

Трансплантация легких

антифунгальная профилактика / вориконазол

- открытое ретроспективное исследование
- 71 больной с множественными факторами риска развития инвазивного микоза
- вориконазол 12 мг/кг в/в в 1 сутки, затем 400 мг/с п/о (n=36) vs итраконазол 400 мг/с ± ингаляции АмВ при колонизации *Aspergillus* spp. (n=35)
- вориконазол эффективнее, $p=0.08$ (95% CI, 0.01–0.63)
- применение вориконазола преждевременно прекращено у 14% больных, итраконазола – 8%

Трансплантация легких антифунгальная профилактика / IDSA 2008

- ингаляции л-АмВ **В II**
- вориконазол в/в или п/о 400 мг/сут **В II**
- в течение 3 месяцев

Трансплантация органов

инвазивные микозы / период возникновения

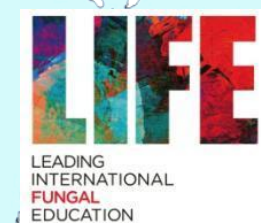
- *Candida*
 - трансплантация печени, тонкой кишки
 - медиана – 179 дней

- *Aspergillus*
 - трансплантация легких, сердца
 - медиана – 184 дней

- мукормицеты
 - трансплантация легких, печени
 - медиана – 312 дней

- *Cryptococcus*
 - трансплантация почки, печени
 - медиана – 565 дней

Распространенность инвазивного кандидоза



Кандидоз в Реанимации и Интенсивной Терапии КРИТ

- 2012-2014 гг.
- 26 центров в 15 городах России



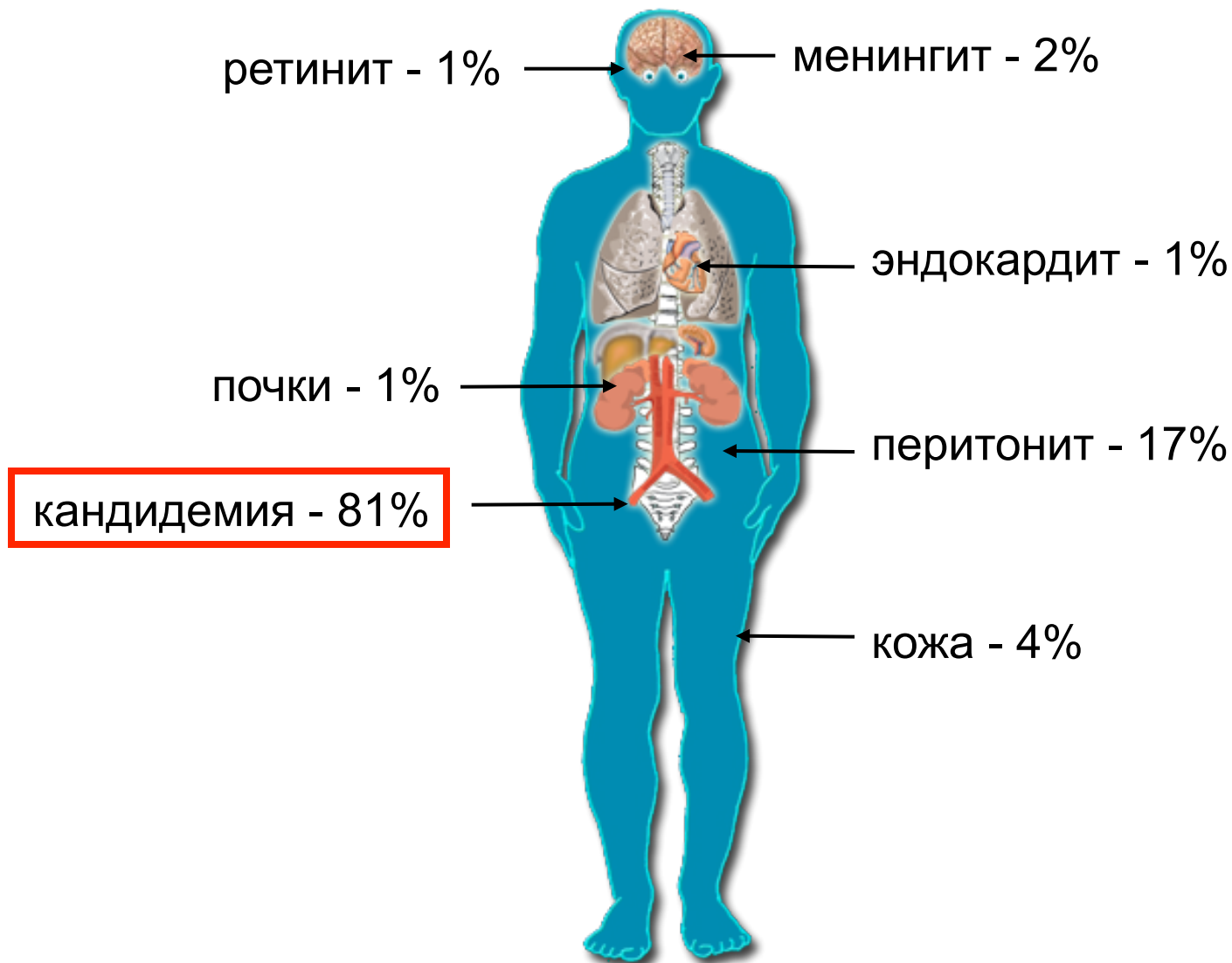
КРИТ

факторы риска

- использование ЦВК – 98%
- применение антибиотиков - 90%
(бактериемия – 42%, карбапенемы – 62%)
- искусственная вентиляция легких – 82%
- тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA - 6)
- перфорация (24%) или хирургическое лечение ЖКТ (40%)
- панкреатит – 25%
- полное парентеральное питание – 36%
- сахарный диабет – 19%
- новообразования – 19%
- хроническая почечная недостаточность – 14%
- стероиды, иммуносупрессоры – 6%
- ВИЧ – 3%
- выраженная нейтропения – 1%

КРИТ

поражение органов



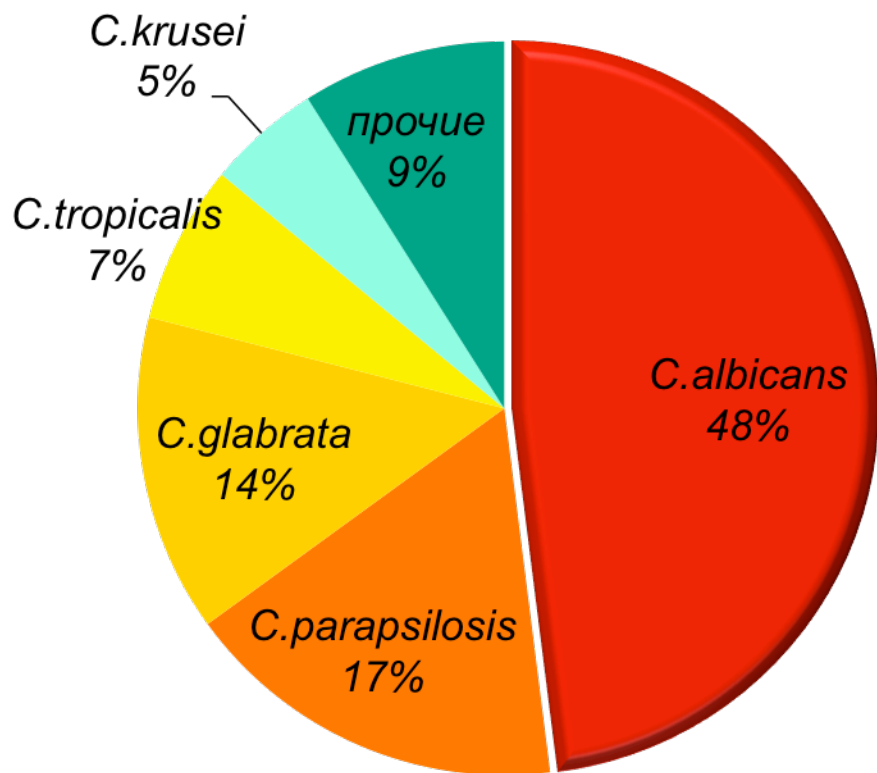
КРИТ

клинические проявления

- повышение температуры – 82%
- СПОН – 48%
- озноб – 37%
- ДВС – 13%

КРИТ

этиология (n=240, кровь – 82%, бр. полость – 17%)



- определен вид *Candida* – 92%
- хромоагар – 46%
- AUXACOLOR – 23%
- Vitek 2 – 18%

КРИТ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ *in vitro*

	Ч	Ч-ДЗ	Р
каспофунгин	100%		
позаконазол	100%		
вориконазол	99,5%	0,5%	
флуконазол	79%	16%	5%

каспофунгин, вориконазол и флуконазол – CLSI 27A3,

позаконазол – МПК < 1 мкг/мл

Ч– чувствительность, Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность,

Р – резистентность

КРИТ лечение

- удаление/замена ЦВК - 41%
- антимикотики – 81%

КРИТ

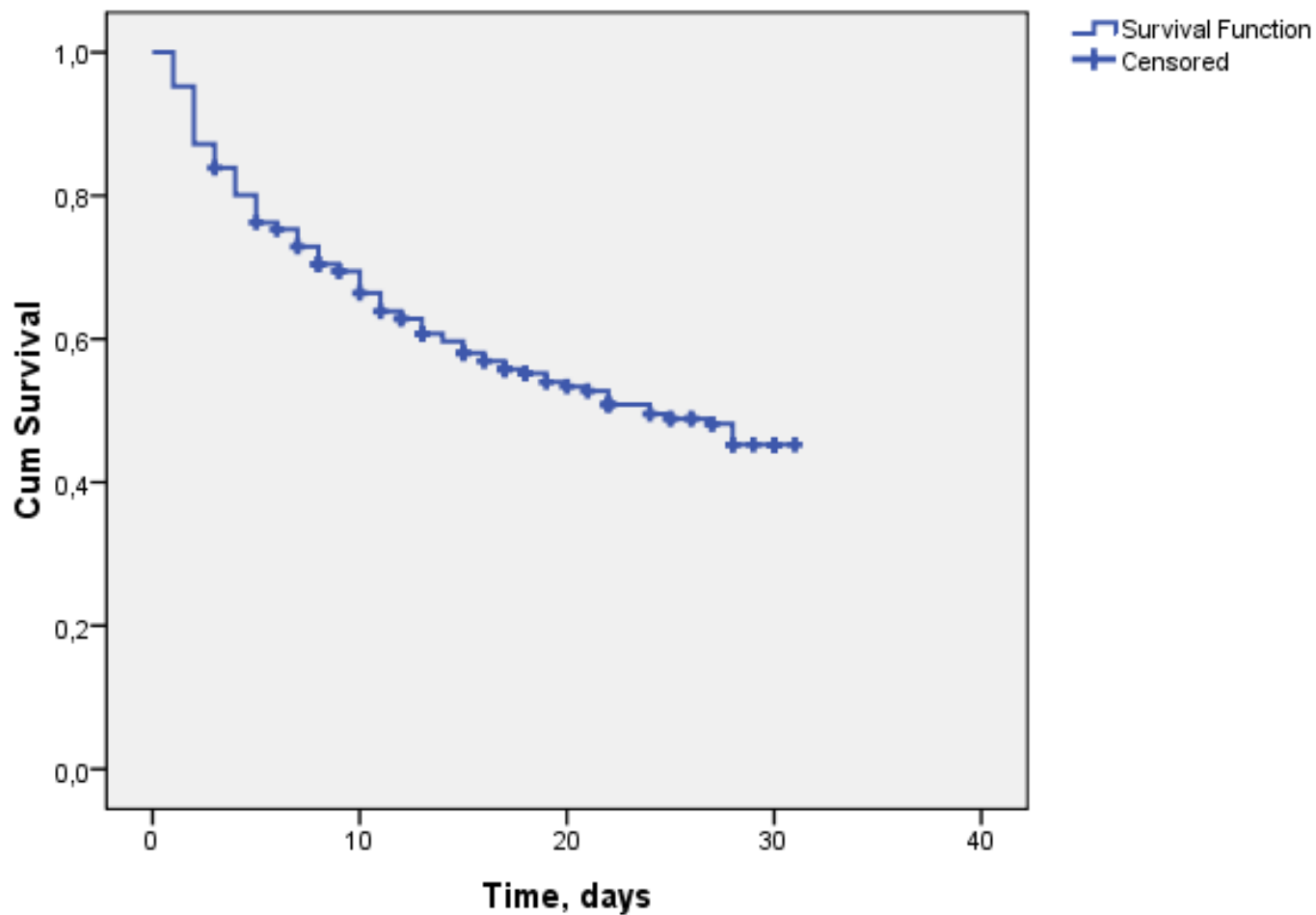
АНТИМИКОТИКИ

- флуконазол – 67%
- АмВ, лк-АмВ - 15%
- каспофунгин – 14%
- вориконазол – 4%

КРИТ

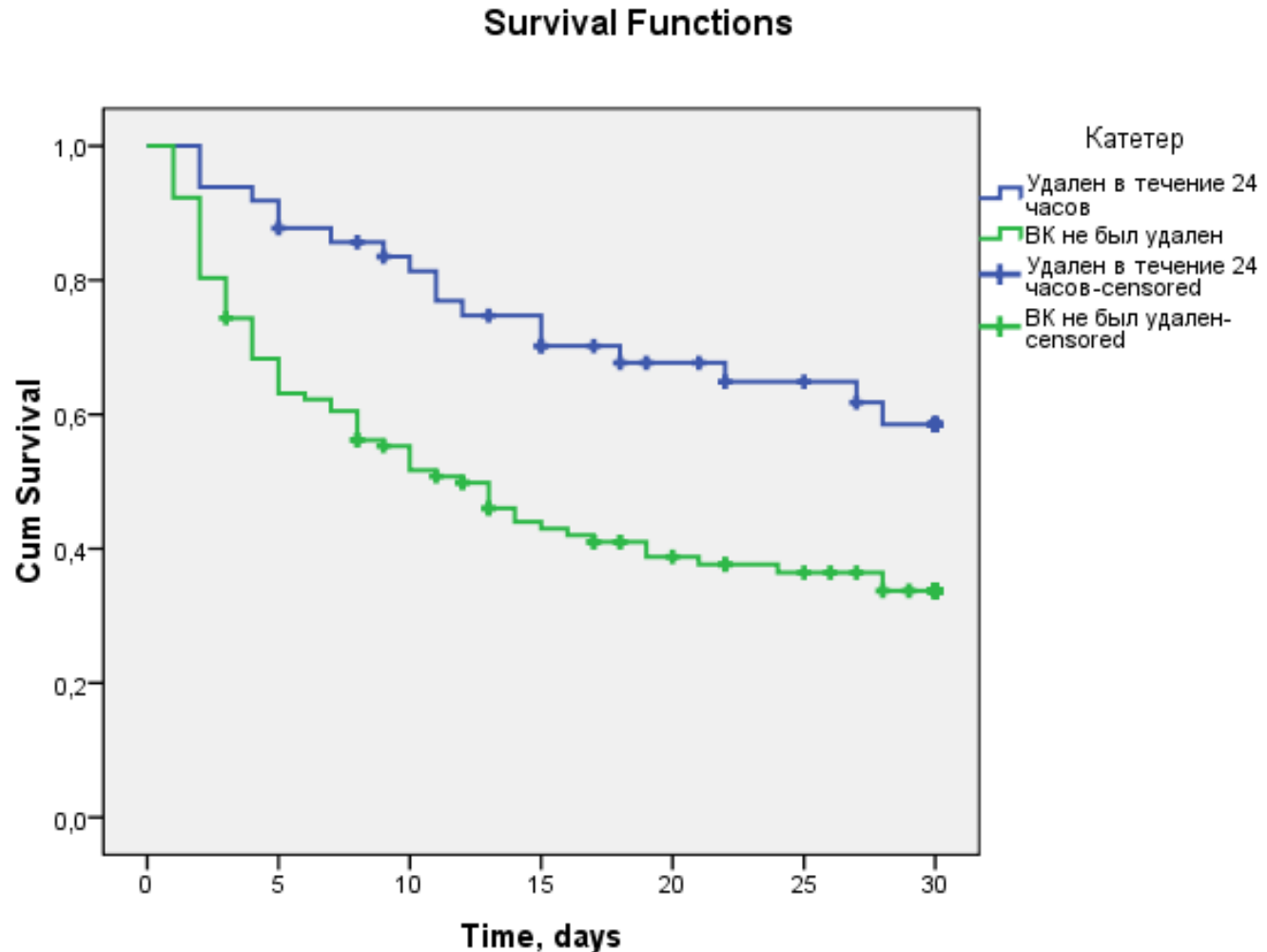
ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 дней)

Survival Function



КРИТ

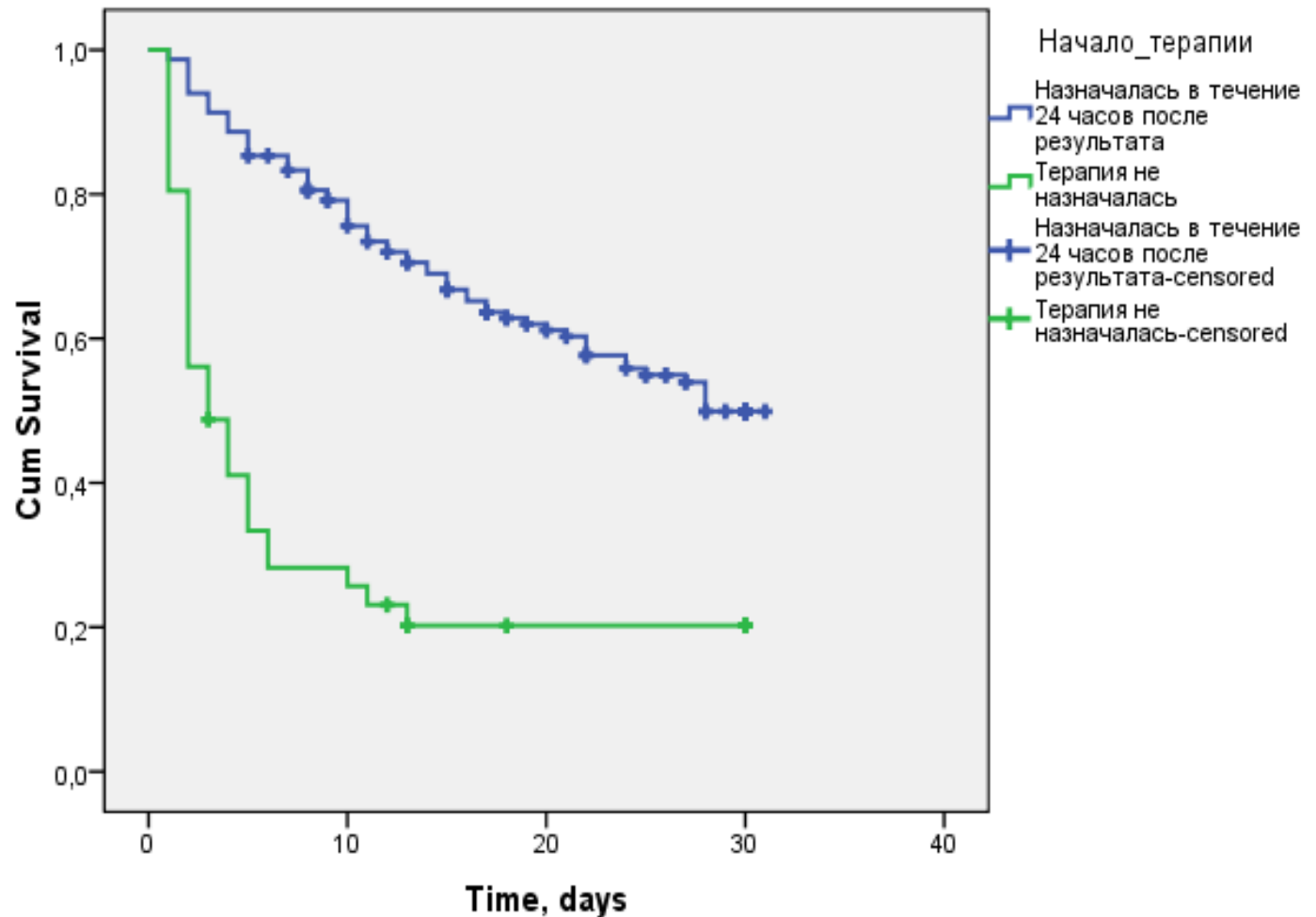
влияние удаления в/в катетера на выживаемость больных



КРИТ

влияние ранней терапии на выживаемость больных

Survival Functions



Эхинокандины

лекарственные взаимодействия

варианты взаимодействий	рекомендации
каспофунгин	
<i>препараты, концентрацию которых снижает каспофунгин</i>	
такролимус	мониторинг концентрации
<i>препараты, снижающие концентрацию каспофунгина</i>	
рифампицин, карбамазепин, дексаметазон, фенитоин	возможно увеличение дозы каспофунгина до 70 мг/сут
<i>препараты, повышающие концентрацию каспофунгина</i>	
циклоспорин	мониторинг показателей функции печени
микафунгин	
<i>препараты, концентрацию которых снижает микафунгин</i>	
сиролимус	мониторинг концентрации
нифедипин	мониторинг клинической эффективности и токсичности

Распространенность инвазивного аспергиллеза

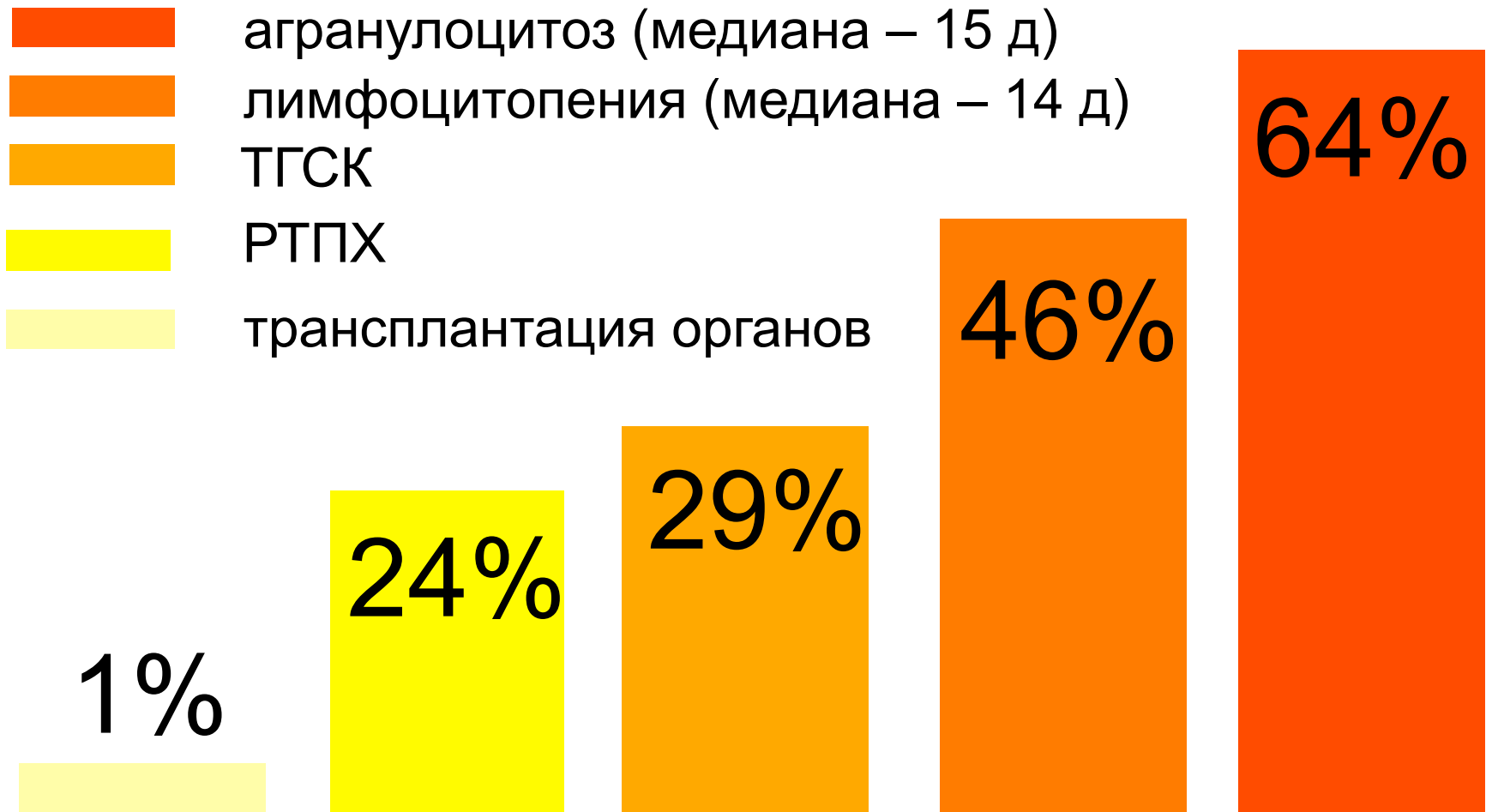


Инвазивный аспергиллез

факторы риска

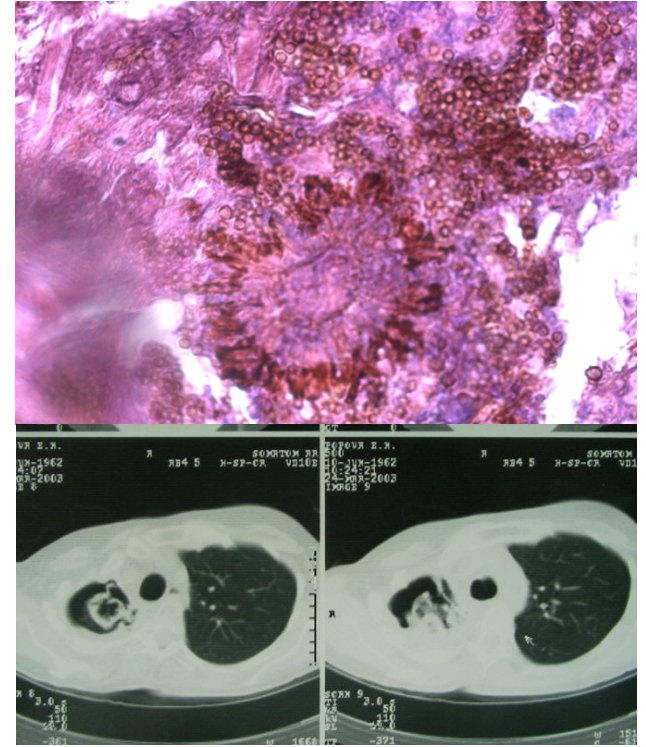
ИММУННАЯ СИСТЕМА Полиморфизм TLR C-type receptor Mannose binding lectin Плазминогена Прочие?	ФОНОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕЧЕНИЕ Прогрессирующее новообразование Биологические иммуносупрессоры Глюкокортикостероиды Цитостатики РТПХ Нейтропения
ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА Гемобластоз Алло-ТГСК Иммунодефицит	
Климат Ремонтные работы Место жительства Курение Контаминированные продукты Комнатные и пр. растения, животные Отсутствие HEPA фильтров в клинике	Диабет Перегрузка железом Травма, ожоги Почечная недостаточность Метаболический ацидоз Патология легких
ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА	ПРОЧИЕ ФАКТОРЫ

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге факторы риска (ПХТ – 57%, стероиды – 45%)



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

фактор риска - контаминация помещений *Aspergillus* spp.



Инвазивный аспергиллез профилактика



EFISG

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP

гематологические больные во время лечения

- обязательная защита от пыли во время ремонта **A**
- палаты с HEPA фильтрами и положительным давлением **B**
- ламинарный поток воздуха: возможно, не обязательно **B**
- удалить растения и цветы из помещений (в т.ч. для амбулаторных больных) **B**
- фильтрация воды, особенно для душа **B**
- защитные маски неэффективны **C**

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге локализация

- легкие – 86%
- придаточные пазухи – 12%
- диссеминированный – 5%
- головной мозг – 4%
- брюшная полость – 2%
- глаза – 1%
- эндокард – 0,4%
- лимфатические узлы - 0,4%



Инвазивный аспергиллез

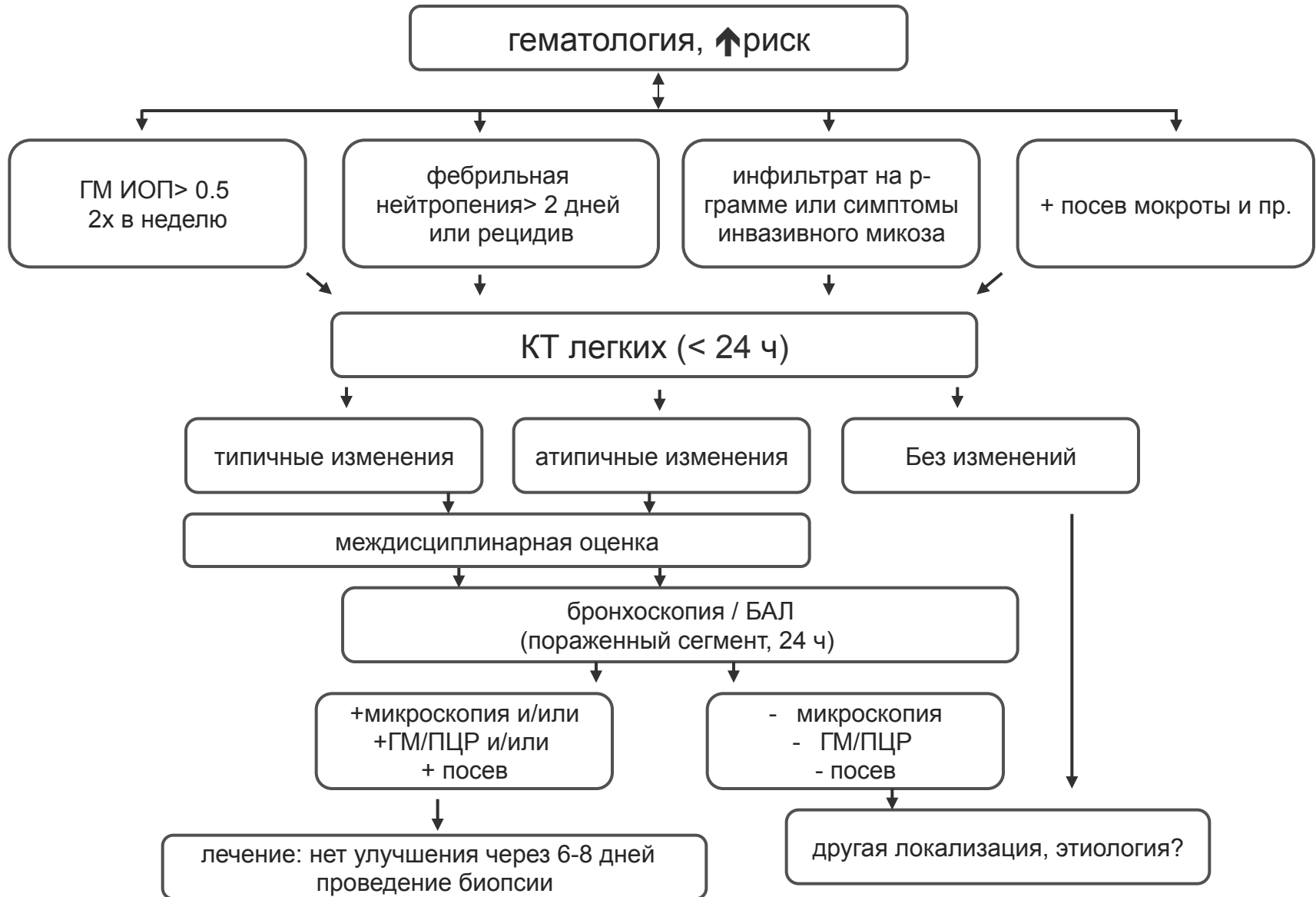
диагностический алгоритм



EFISG

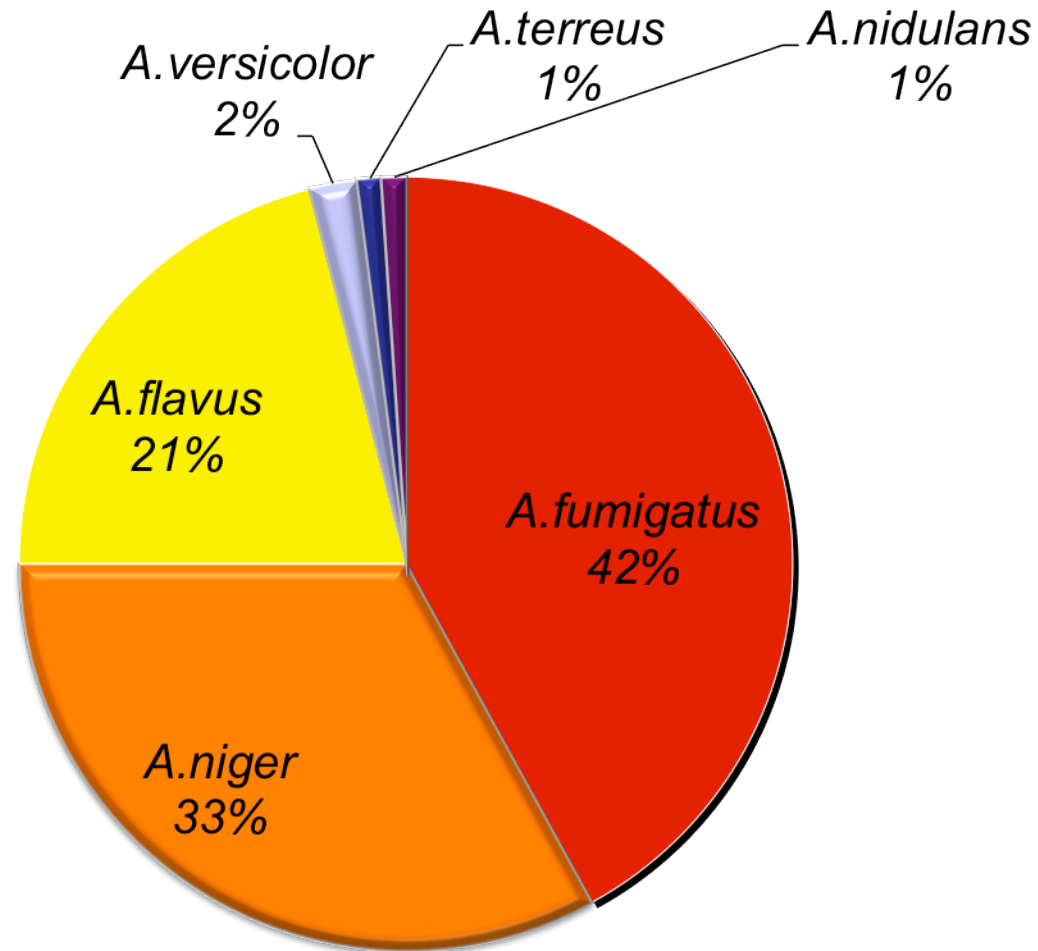
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP



Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

ЭТИОЛОГИЯ



Инвазивный аспергиллез

антифунгальная терапия



EFISG

ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

больные	препараты	с.р.	к.д.	комментарий
взрослые нейтропения (1-я линия)	вориконазол	A	I	не рекомендовано использовать АмВ и итраконазол
	л-АмВ (3 мг/кг)	A	II	
	каспофунгин (70/50мг)	C	II	
	микафунгин (доза?)	C	III	
	итраконазол (вв)	C	III	
	итраконазол (по)	D	III	
	АмВ	D	I	
	АВLC	C	III	
	АВСD (6мг/кг)	D	I	
	анидулафунгин + вориконазол	B	lia	
	изавуконазол	A	lia	
др. комбинации	D	III		

Инвазивный аспергиллез в Санкт-Петербурге

выживаемость / прогностические факторы

общая выживаемость / 12 недель – 83%

положительные прогностические факторы

- бронхоскопия ($p=0,01$)
- применение вориконазола ($p=0,03$)
- антифунгальная профилактика рецидива ($p=0,0003$)

Азольные антимикотики

взаимодействие с иммуносупрессорами

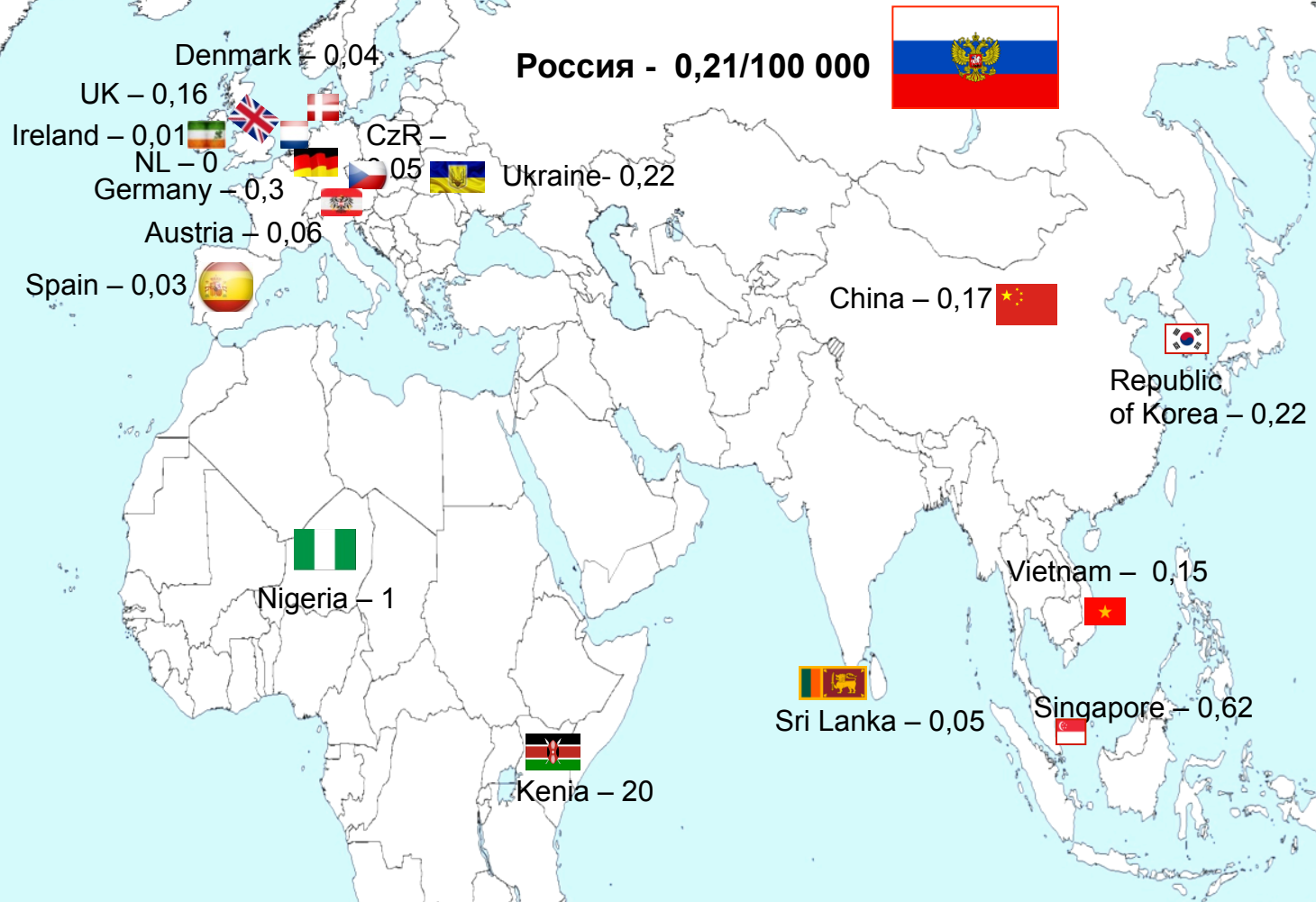
препарат	выраженность эффекта	циклоспорин А ↓ дозы	такролимус ↓ дозы	сиролимус ↓ дозы
флуконазол	+	20-50%	40%	50-70%
итраконазол	+++	50-60%	50-60%	-
вориконазол	++/+++	50%	~66%	90%
позаконазол	+++	0-30%	75-80%	-

Инвазивные микозы

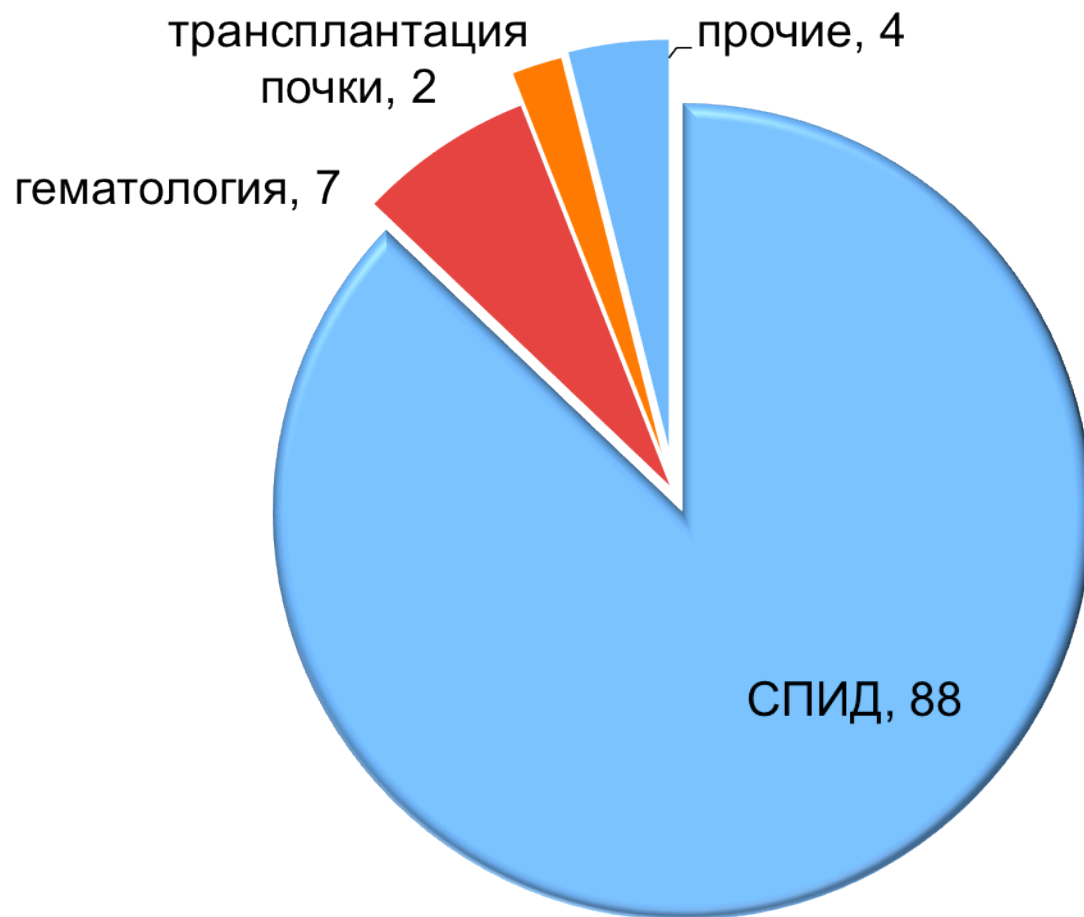
трансплантация органов / каспофунгин

- 81 пациент (13 центров из 4 стран):
трансплантации печени (60%), сердца (27%), легких (7%) и почки (6%)
 - *Candida* spp. – 79%
 - *Aspergillus* spp. – 27%
- каспофунгин:
 - монотерапия – 75%
 - стартовая терапия – 74%
- эффективность – 87%
- клинически значимых лекарственных взаимодействий не было

Распространенность криптококкоза



Криптококкоз в Санкт-Петербурге фоновые заболевания

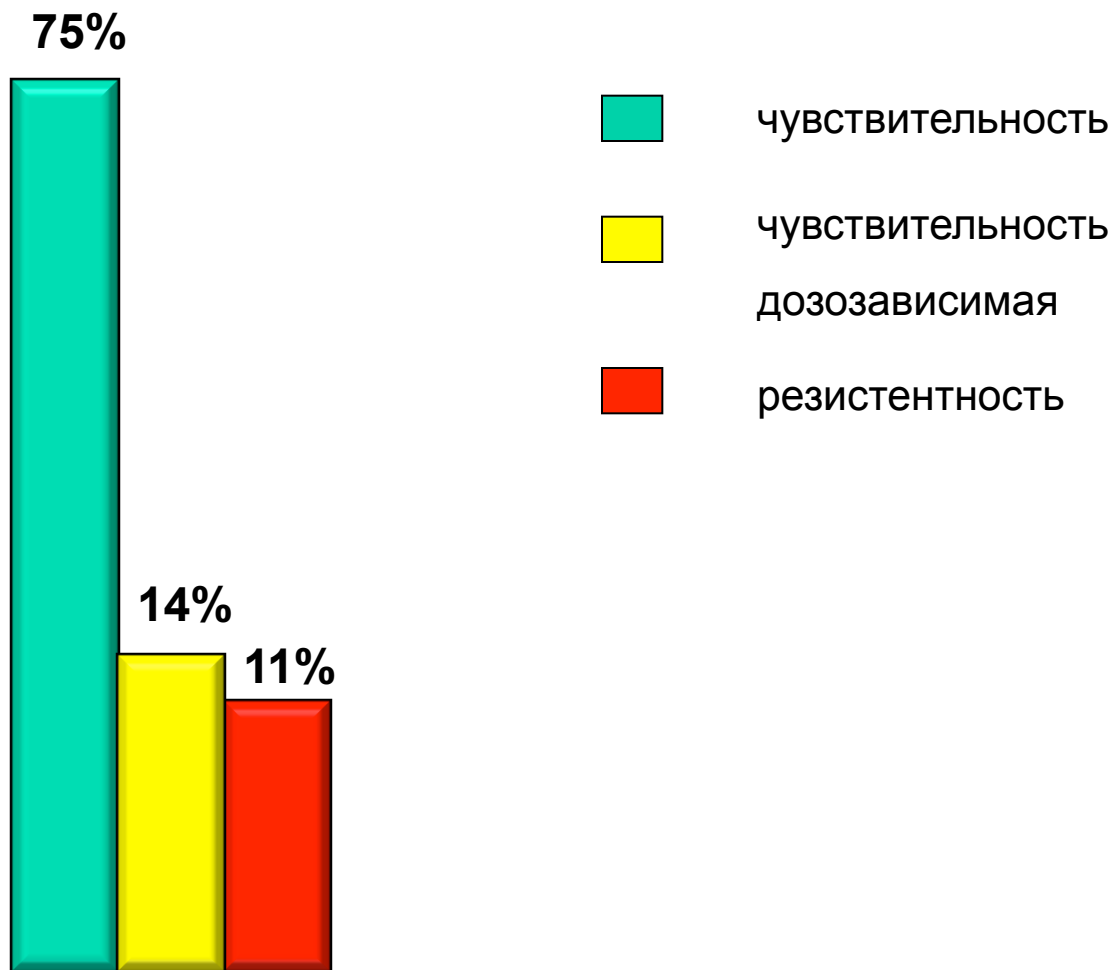


Криптококкоз

факторы риска

- СПИД ($CD4^+ < 200$ кл/мм³)
- применение стероидов (>20 мг/сутки), иммуносупрессоров
- новообразования
- декомпенсированный сахарный диабет
- печеночная, почечная недостаточность
- саркоидоз, коллагенозы
- контакт с голубями, другими птицами (?)

C. neoformans в Санкт-Петербурге чувствительность к флуконазолу *in vitro*



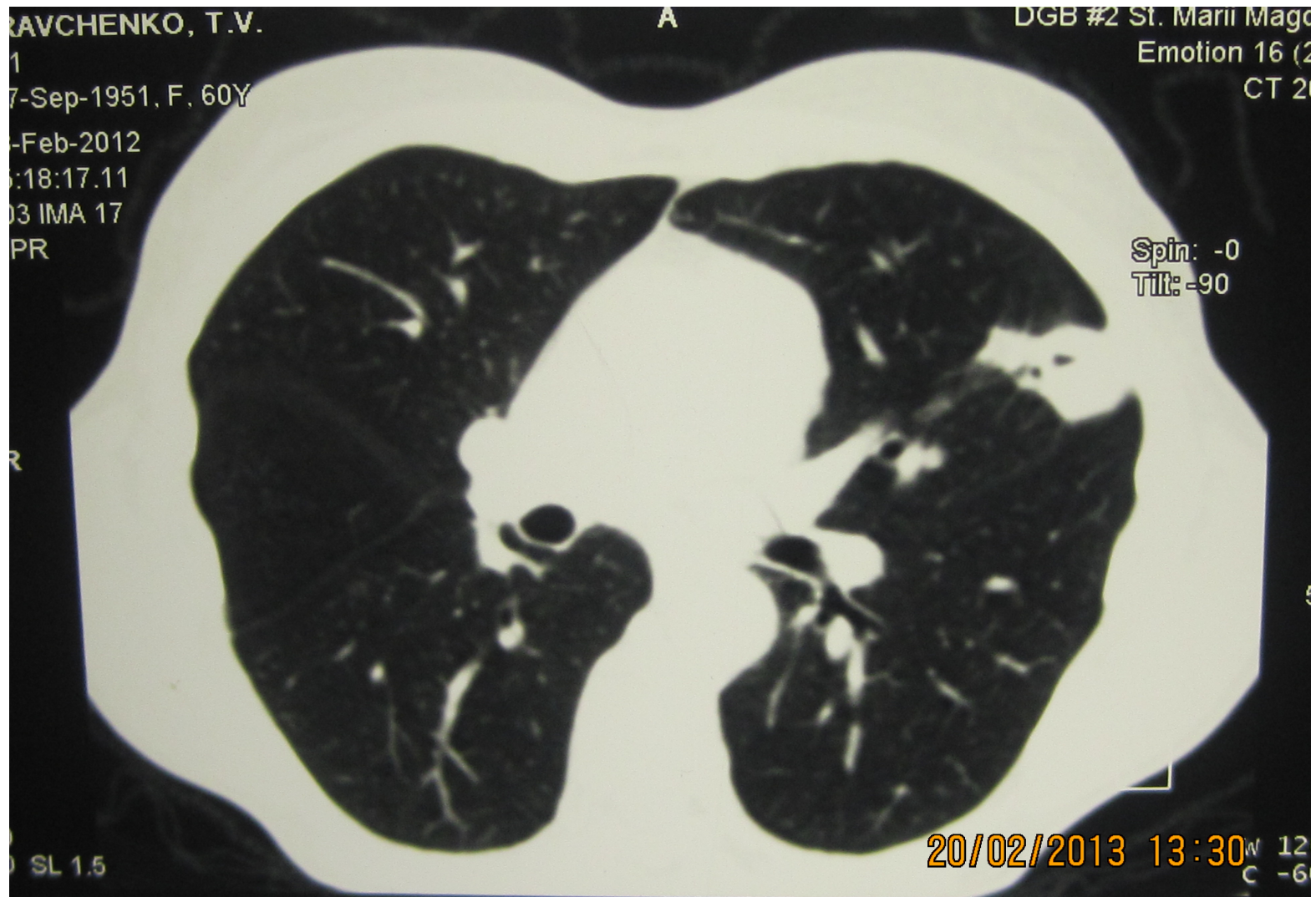
Криптококкоз

клинические признаки / ЦНС

- неспецифичные симптомы
- подострое течение, прогрессирование
- головная боль - 75-90%
- тошнота, рвота - 40%
- признаки менингизма - 30-45%
- фотофобия, нарушение зрения - 20-30%
- нарушения психики, сознания - 10-30%

Криптококкоз

КТ признаки



Криптококкоз

диагностика

- люмбальная пункция с определением давления СМЖ – при любой локализации криптококкоза

- определение антигена в СМЖ, сыворотке крови
- микроскопия и посев СМЖ, крови

- МРТ или КТ головного мозга, рентгенография легких и пр.
- микологическое исследование материала из очагов поражения

Криптококкоз ЦНС у реципиентов трансплантатов / IDSA 2010

Индукция ремиссии

- липосомальный АмВ 3-4 мг/кг/сут или липидный АмВ 5 мг/кг/сут + флуцитозин 100 мг/кг/сут в течение 2 недель **B II**
- если не использовали флуцитозин, применение липидного АмВ следует продолжать 4-6 недель

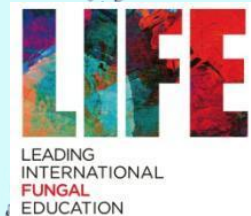
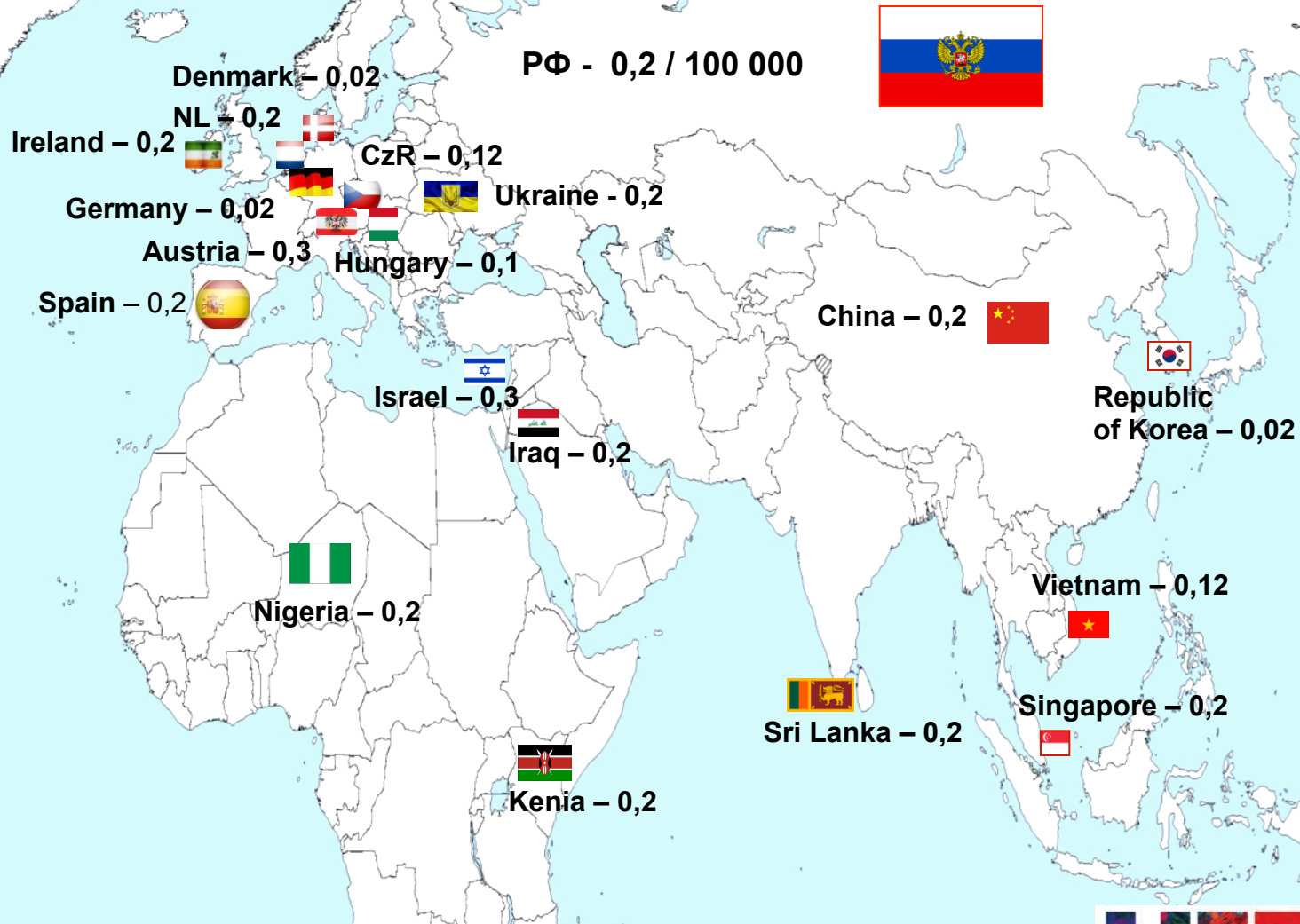
Консолидация ремиссии

- флуконазол 400-800 мг/с \geq 10 нед. **B III**

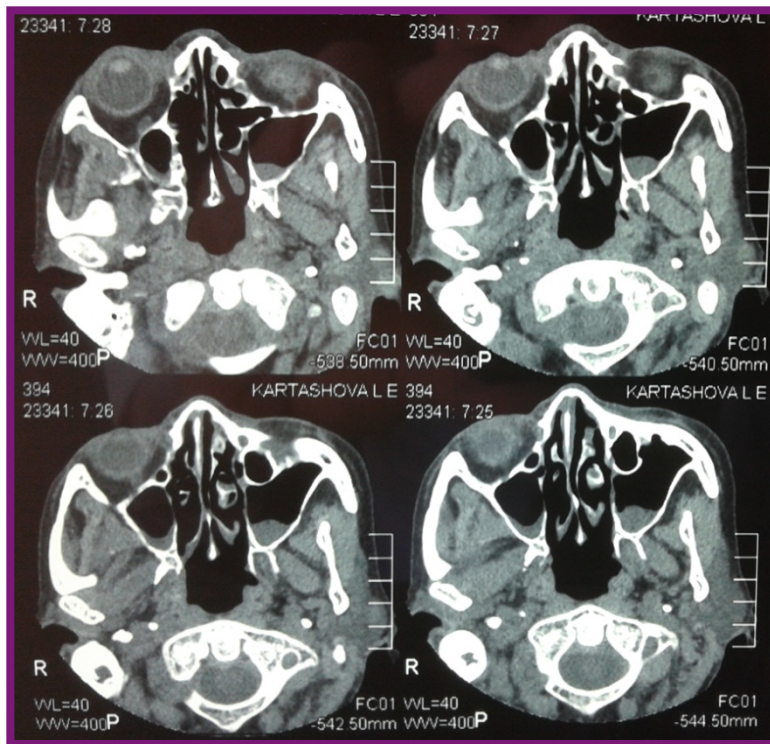
Поддерживающая терапия

- флуконазол 200-400 мг/с \geq 6-12 мес. **B III**

Распространенность мукормикоза

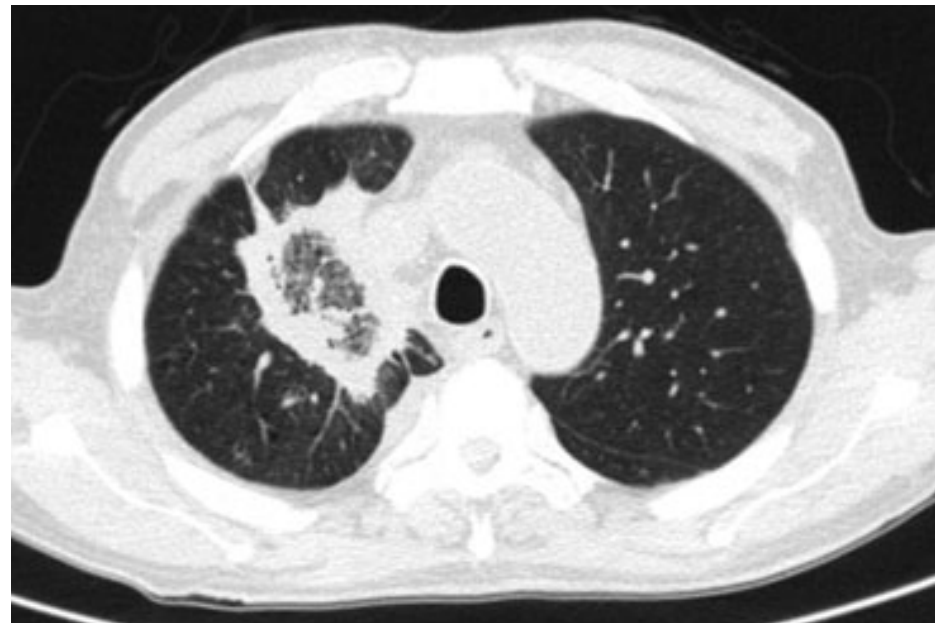
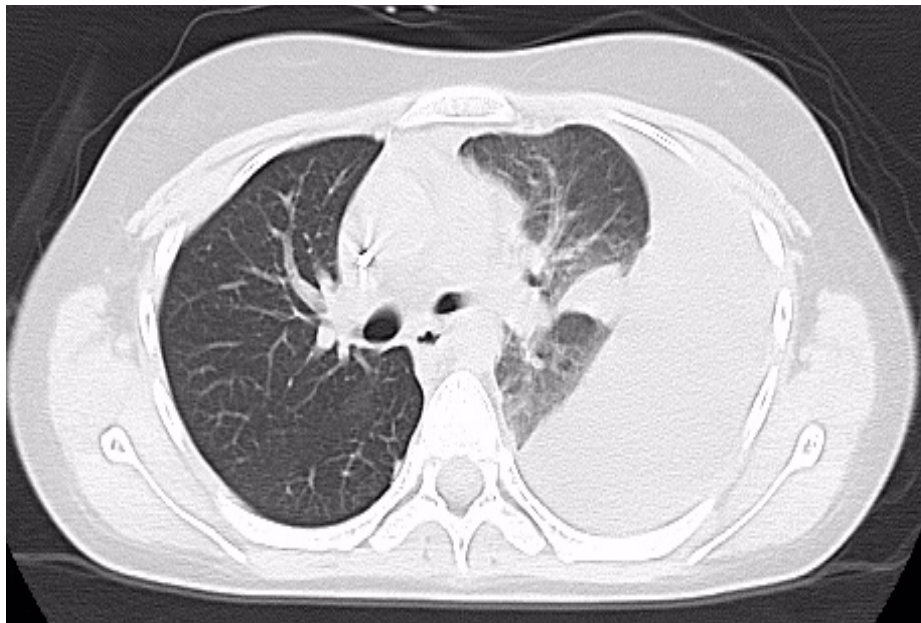


Мукормикоз в Санкт-Петербурге клинические и КТ признаки



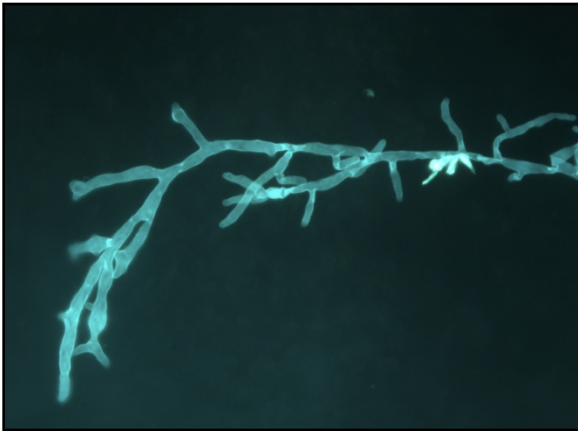
Мукормикоз в Санкт-Петербурге

КТ признаки

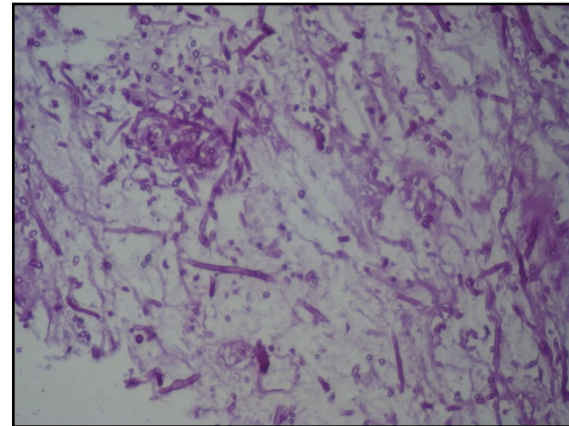


Мукормикоз в Санкт-Петербурге лабораторная диагностика

- микроскопия, гистология: широкий несептированный мицелий



окраска калькофлюором белым



PAS реакция

Мукормикоз

стартовое лечение



EFISG

ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

- немедленное применение антимикотиков, контроль основного заболевания и хирургическое удаление очагов поражения **A II¹**
- липосомальный АмВ > 5 мг/кг/с **A II**
- ЦНС - липосомальный АмВ 10 мг/кг/с **A II**
- липидный комплекс АмВ (не ЦНС) **B II**
- позаконазол **B II**
- л-АмВ + каспофунгин **C III**

- АмВ **D I**

1 - контроль основного заболевания – применение КСФ при нейтропении, отмена или снижение дозы стероидов, уменьшение иммуносупрессии, контроль сахарного диабета

Мукормикоз в Санкт-Петербурге онкогематологические пациенты / лечение

- общая выживаемость / 12 недель - 50%
- прогностически благоприятные факторы
- комбинированная терапия - ($p=0.049$)
- ремиссия основного заболевания ($p=0.03$)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российско-китайская ассоциация медицинских университетов
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина
Харбинский медицинский университет
Профильная комиссия МЗ РФ по специальности «Клиническая лабораторная диагностика»
Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
Федерация лабораторной медицины
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
Научно-исследовательский институт детских инфекций
НИИ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи
Научно-исследовательский институт гриппа

РОССИЙСКО-КИТАЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ

XVIII КАШКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

09- 11 июня 2015 г.
Санкт-Петербург

Информация о конференции, предварительной регистрации, подаче тезисов на публикацию, заявке на выступление с устными докладами и участии в конкурсе молодых ученых размещена на сайте <http://www.mycology.szgmu.ru>

Оргкомитет Конференции:

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина
СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

e-mail: mycosconference@szgmu.ru

тел./факс: +7 (812) 303-51-40

194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28